

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

256

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUTNIC Abraham

Né le 10 Mars 1908, à Cetatea-Albă (Roumanie)

**Prophylaxie spécifique
de la Coqueluche
(Contribution à l'étude critique)**

Président : Monsieur TANON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17. — PARIS (V^e)

1934

1880

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUTNIC Abraham

Né le 10 Mars 1908, à Cetatea-Albă (Roumanie)

Prophylaxie spécifique de la Coqueluche (Contribution à l'étude critique)

Président : Monsieur TANON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17. — PARIS (V^e)

1934

1. — PROFESSEURS

Le Doyen G. ROUSSY

	MM. ROUVIÈRE.
Anatomie	PROUST.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	BINET.
Physiologie	STROHL.
Physique médicale	DESGREZ.
Chimie médicale	DEBRÉ.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BAUDOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales . . .	CLERC.
Pathologie médicale	CHEVASSU.
Pathologie chirurgicale	ROUSSY.
Anatomie pathologique	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	LOEPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et médecine préventive	BALTHAZARD.
Médecine légale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale et comparée . . .	MAURICE VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie .	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT-
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART D'ALLAINES.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLÉRY-RADOT.
Ophthalmologie	(Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	REITTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	AUBERTIN.
Clinique médicale.....	BRULE.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	HARVIER.
	LIAN.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CADENAT.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	MOURE.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES SOEURS

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur TANON

*Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique
Inspecteur général des services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Qu'il veuille bien recevoir
ici l'hommage de notre profonde
reconnaissance et de notre respec-
tueux dévouement.

A Monsieur le Docteur CAMBESSÉDÈS

Ancien Chef de Clinique de la Faculté

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Témoignage de notre gratitude pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués et pour son accueil toujours si cordial et chaleureux.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

La coqueluche a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années. En effet, il est compréhensible qu'on attache une grande importance à l'étude d'une maladie toujours pénible et assez souvent grave à cause de nombreuses complications et séquelles.

Il existe encore aujourd'hui un certain nombre de médecins qui considèrent à tort la coqueluche comme une maladie bénigne. Sans doute beaucoup de coqueluches se passent sans incident, mais les quintes par elles-mêmes fatiguent l'enfant et si on se souvient que leur nombre peut aller jusqu'à 80 par 24 heures, dans les cas graves, on comprend aisément que le malade se trouve ainsi privé de tout sommeil et repos.

Dans certains cas les quintes s'accompagnent de vomissements qui peuvent déterminer à la longue un état de dénutrition grave.

L'épitéxis et exceptionnellement l'emphysème à triple siège, le pneumothorax peuvent survenir pendant la quinte.

De nombreuses complications et séquelles viennent assombrir le pronostic de la coqueluche. Ainsi, la broncho-pneumonie, le spasme de la glotte, les convulsions et d'autres. Les séquelles ne sont pas moins importantes. Ce sont : la tuberculose pulmonaire, dilatation des bronches, bronchite catarrhale, subaigüe.

Le pronostic est surtout grave au-dessous de 1 an et chez les débiles.

Plusieurs médications ont été proposées mais toutes ont montré leur relative inefficacité.

Par suite de ces échecs thérapeutiques, beaucoup de recherches sont faites actuellement dans le domaine de la prophylaxie.

Tous les hygiénistes s'accordent à trouver, que pour réaliser une prophylaxie idéale, il faut isoler le malade tout à fait au début de l'affection, période à laquelle la coqueluche est éminemment contagieuse. Pour accomplir cette mesure de prophylaxie, il faudrait faire appel à la bactériologie. Par contre sur la valeur de la vaccination et de la séroprophylaxie, les opinions se partagent. Certains auteurs vantent les résultats obtenus, les autres ne se montrent point satisfaits.

Nous nous proposons d'exposer ici les résultats de plusieurs expériences pratiquées avec les vaccins anticoquelucheux et le sérum de convalescents entre 1893-1933 et nous essayerons d'en tirer une conclusion pratique.

Nous ferons également l'étude du sérum anticoquelucheux. Les éléments essentiels de celle-ci nous ont été fournis par M. le Docteur Combessédès, auquel nous adressons l'expression de notre vive reconnaissance ainsi que nos remerciements les plus sincères.

PROPHYLAXIE DE LA COQUELUCHE

Avant d'aborder l'étude de la prophylaxie il est indiqué de dire quelques mots sur l'agent pathogène de la coqueluche.

Les différentes bactéries ont été proposées par Spengler, Czaplewski, Arnheim, Iochmann, Krause, Reyer, Vincensi, Eppendorf et Affanassiew. Il faut particulièrement signaler le bacille Z décrit par un professeur roumain Manicatide en 1913.

Cependant il semble qu'à l'heure actuelle il faut considérer le bacille de Bordet et Gengou comme spécifique de la coqueluche.

1) Car on le rencontre presque toujours dans les crachats de coquelucheux surtout au début de l'affection ;

2) On ne le rencontre jamais en dehors de cette maladie ;

3) Les phénomènes inanimologiques confirment très nettement son rôle.

En 1906, Bordet et Gengou ont montré que le sérum de convalescents de la coqueluche : 1) agglutinait spécifiquement le bacille ; 2) renfermait des sensibilisatrices spécifiques mises en évidence par la réaction de fixation du complément en présence d'antigène correspondant.

4) Certains expérimentateurs ont pu reproduire la coqueluche chez les animaux.

Fraenkel inoculant le singe avec le bacille de Bordet et Gengou a provoqué une toux aboyante quinteuse et avec reprise.

D'après Bordet et Gengou le bacille de la coqueluche est virulent par la toxine qui se trouve incluse dans le corps microbien (endotoxine).

Les expériences sur les animaux ont montré que cette endotoxine est douée de propriétés nécrosantes très marquées.

En effet on trouve à l'autopsie de coquelucheux de petites ulcérations superficielles du larynx, produites par l'endotoxine et au niveau desquelles naît le réflexe toussigène qui constitue la quinte.

La spécificité du bacille de Bordet et Gengou étant ainsi établie, il ne nous reste plus qu'entreprendre l'étude de la prophylaxie de la coqueluche.

Pour réaliser cette prophylaxie, il faut :

1) Isoler le malade en supprimant ainsi la source de la contagion ;

2) Tenter d'arrêter l'évolution de la maladie par un moyen biologique spécifique, c'est-à-dire, vaccin, sérum de convalescent ou sérum animal, — chez un sujet suspect d'avoir été contaminé.

Isolement

A quel moment faut-il isoler le malade ? La Clinique et la Bactériologie nous apprennent que la coqueluche présente son maximum de contagiosité pendant la période du début, dite « catarrhale ». Cette période précède l'ap-

parition de quintes. Elle se caractérise par un coryza et une toux d'apparence banale. La contagion est toujours directe. C'est en éternuant et en toussant que l'enfant dissémine la maladie. Weil (de Lyon) traitant des enfants indemnes de coqueluche dans les salles où il y avait des coquelucheux à la fin de la période quinteuse, ne constata pas de contaminations. Cela seul lui avait permis de penser que la coqueluche était bien plus contagieuse au début qu'à la période des quintes. Les données cliniques sont confirmées par les recherches bactériologiques. Elles montrent que les cultures de bacille de Bordet et Gengou sont assez faciles à obtenir pendant la première période qui précède les quintes, plus difficiles pendant les quintes. Il est rare d'isoler le bacille à la quatrième semaine et exceptionnel à partir de la cinquième semaine.

Il serait donc indispensable d'isoler les malades tout à fait au début de leur affection. Mais on sait qu'il est à peu près impossible de poser cliniquement le diagnostic de la coqueluche avant la période des quintes. C'est pourquoi beaucoup d'auteurs se sont adressé à la bactériologie, la recherche du bacille spécifique étant relativement facile pendant la période catarrhale.

Les auteurs Danois, Meyer et Chewitz ont bien précisé la technique de ces recherches bactériologiques.

Ces auteurs faisaient tousser leurs malades directement sur les milieux de culture, suivant la méthode dite *de l'ensemencement par la toux*.

Le milieu de culture est le milieu initial de Bordet et Gengou avec de légères modifications. Ce milieu se compose d'une part d'un mélange de pomme de terre et de

glycérine et d'autre part de gélose au sang. Le tout est versé dans les boîtes spéciales d'aluminium. Le prélèvement est généralement effectué par des parents du malade. Lorsqu'un accès de toux se produit, la boîte débarrassée de son couvercle est tenue pendant un quart de minute à 10 cm environ de la bouche du malade, de façon que celui-ci tousse dans la direction de la surface de gélose. Il importe au plus haut degré que le malade ne crache pas sur la plaque. La boîte est envoyée le plus tôt possible au laboratoire ; toutefois on peut obtenir un résultat positif même si un délai de 2 jours s'écoule avant que la boîte ne soit placée dans l'étuve. Arrivée au laboratoire la boîte est mise à l'étuve. Si le malade a la coqueluche, on voit apparaître 48 h.-3 jours après, parmi les espèces les plus variées de colonies, de petites colonies à bords réguliers, surélevés. Vues sous une lumière oblique, elles ont une surface luisante, nacrée un reflet métallique qui les a très justement fait comparer à des gouttelettes de mercure. On les distingue facilement des colonies de Pfeiffer. Celles-ci sont plus plates et surtout transparentes, ayant l'aspect de fines gouttelettes de rosée. De même les colonies de Pfeiffer apparaissent 24 heures après l'ensemencement, tandis qu'il faut parfois plus de trois jours pour le développement du bacille de Bordet et Gengou.

Grâce au diagnostic bactériologique par la méthode dite de l'ensemencement par la toux nous possédons le moyen pour reconnaître la coqueluche tout à fait au début, c'est-à-dire au moment où elle est éminemment contagieuse. Une fois la coqueluche reconnue, on isole le malade en empêchant ainsi la contamination de son entourage.

Cette méthode permettra également de reconnaître les formes frustes de la maladie qu'on appelle les coqueluchettes de Roger. Elles se caractérisent par un rhume prolongé ou une rhino-bronchite avec toux banale, sans vomissement, sans rejet de mucosités. Nous comprenons, l'intérêt qu'il y a à découvrir des coqueluches insoupçonnées, car étant le plus souvent ambulatoires elles sont les plus capables de disséminer la contagion. Quelque soit son intérêt, la méthode de l'ensemencement par la toux, est encore très peu répandue en France. En effet, nous ne possédons pas le nombre suffisant de laboratoires spécialisés à ce sujet, c'est ainsi que, très souvent les recherches bactériologiques ne peuvent pas être pratiquées dans les endroits où les institutions de ce genre manquent. Il faut ajouter que le prix de cette recherche est inaccessible aux classes pauvres.

Au Danemark, le problème est résolu depuis 1916. A son exemple on pourrait créer les stations de diagnostic bactériologique et de prophylaxie de la coqueluche. Dans ces stations les milieux seraient préparés en quantité suffisante pour pouvoir être expédiés à la première demande du médecin.

Les boîtes ensemencées seraient renvoyées au laboratoire. L'examen des boîtes serait confié à un bactériologiste spécialisé.

Avant de recevoir la réponse, du laboratoire, le sujet suspect serait isolé provisoirement pour 2-3 jours.

Si l'examen bactériologique est positif, l'isolement doit continuer, si au contraire il est négatif, l'enfant est mis en liberté, mais il doit être surveillé encore pendant

quelques jours. Même si nous possédions un nombre suffisant de laboratoires spécialisés, il ne faut pas croire, que la méthode d'ensemencement par la toux pourrait avoir une valeur préventive absolue.

On sait que le début de la coqueluche se caractérise par une toux et un coryza sans fièvre et qu'en ce moment elle est déjà très contagieuse. Mais en présence d'un rhume banal il est rare que la famille s'inquiète pour appeler aussitôt un médecin qui pratiquera l'examen bactériologique. L'enfant a ainsi largement le temps de contaminer son entourage.

De même, il faut avouer, qu'il n'est pas toujours commode d'imposer le diagnostic bactériologique dans tous les cas de rhume banal.

D'autre part, certains auteurs affirment avec raison que la méthode d'ensemencement par la toux, même pratiquée dans les circonstances les plus favorables, peut donner des résultats négatifs, ce qui n'empêche pas que l'enfant fasse une coqueluche des plus typique.

Cependant le diagnostic bactériologique devrait être pratiquée dans les cas suivants :

- 1) Dans les salles d'hôpitaux d'enfants. C'est dans le milieu hospitalier en effet que l'apparition d'une épidémie de coqueluche est particulièrement à redouter, car la broncho-pneumonie complique souvent son évolution :
- 2) Dans les crèches et les pouponnières, la coqueluche se montrant toujours très grave chez les nourrissons ;
- 3) Enfin, dans toutes les collectivités d'enfants : écoles, pensionnats, colonies de vacances et d'autres.

Combien doit durer l'isolement ? L'épidémiologie basée sur les recherches cliniques et bactériologiques montre que la maladie présente son maximum de contagiosité pendant la période catarrhale et que cette contagiosité décroît progressivement pour disparaître vers la quatrième semaine de quintes. En se basant sur ces faits, Meyer et Chewitz ont proposé l'admission à l'école des coquelucheux à la cinquième semaine des quintes et au-delà. Or, depuis 1916 ils n'ont jamais observé un seul cas de contagion parmi les enfants vivant ensemble avec les coquelucheux arrivés à la cinquième semaine de leur maladie. En France la loi ordonne après la fin de quintes une quarantaine de 30 jours (arrêté ministériel du 5 Février 1912).

Cette mesure de prophylaxie nous semble être un peu trop sévère.

Après avoir envisagé la nécessité de pratiquer précocement l'isolement d'un coquelucheux, nous ferons l'étude des vaccins, du sérum de convalescent et du sérum anti-endotoxique.

Les Vaccins

Le traitement par les vaccins fut tenté avant de connaître le microbe spécifique de la coqueluche. En 1893, le Docteur Pestalozza essaya le vaccin anti-varioloïque qui donna des bons résultats chez les malades n'ayant pas été encore vaccinés contre la variole.

En 1897, on trouva de nouveaux essais faits par Wertheimer, puis par Violi qui ont rapporté des résultats satisfaisants.

En France, cette méthode ne donna que des résultats insignifiants. Après la découverte du sérum antidiphtérique par Roux, les recherches se dirigèrent de ce côté ; mais la méthode fut bientôt abandonnée. En 1909, Freeman prépara un vaccin qu'il expérimenta au point de vue curatif. Il constata une amélioration dans 31 % des cas, dans 37 % aucune modification et dans 16 % une aggravation.

En même temps Zaorsky essaya un autre vaccin. Il injecta aux nourrissons, de 15 à 20 millions de germes tous les 3 jours et 20-100 millions tous les 5 jours dans les cas graves. Il constata que le vaccin ne donnait aucun résultat.

En 1912 et 1913, Nicolle et Conor, expérimentèrent à l'Institut Pasteur de Tunis pendant une épidémie de coqueluche, un vaccin constitué par une culture de 48 heures de bacilles de Bordet et Gengou vivants mais

atténués par la chaleur et mis en émulsion dans le sérum physiologique. Ils inoculaient 1-V gouttes de cette émulsion, représentant environ 1-5 millions de bacilles. Les injections étaient faites par la voie sous-cutanée tous les 2-3 jours, de 2-5 reprises. Ils obtinrent quelques bons résultats.

En 1917, Blaisot et Nicolle modifièrent ce vaccin. Ils employaient une émulsion de bacilles de Bordet et Gengou tués sans chauffage, en solution fluoré. Ce vaccin est connu sous le nom de Dmetys. Il donna de bons résultats au point de vue curatif.

En 1914, le Dr Kelsalle (*Thérapeutic Gazett*, 1914) traita 30 coquelucheux avec un vaccin préparé par une maison de produits chimiques de Détroit (Michigan). Ce vaccin contenait 50 millions de bacilles par cm^3 . Il injectait le vaccin 3-6 fois avec l'intervalle de 3-6 jours. D'après cet auteur l'action prophylactique du vaccin est évidente.

En même temps il a aussi une certaine action curative en atténuant les quintes et en abrégant la durée de la maladie.

En 1918, H. L. K. Schaw (*New-York state Journal méd.* 1918) ayant employé des vaccins anti-coquelucheux provenant du bureau d'hygiène, constata que sur 164 enfants exposés à la contagion et vaccinés, 7 seulement contractèrent la maladie.

En 1919, Barenberg (*Archive Méd. Enfants* 1919) déclara que le vaccin ne peut pas diminuer la gravité de la maladie tout en ayant une valeur prophylactique. Et encore à ce point de vue, il faut constater que 20 enfants

vaccinés contractèrent la coqueluche malgré les inoculations préventives.

Harry Reynold (*Archives of Pédiatries*, Mai 1919) exposa les nouveaux essais faits à New-Harem Dispensary (Iale) avec un vaccin polymicrobien contenant en dehors du bacille de Bordet et Gengou, le bacille de Pfeiffer, le streptocoque, micrococcus catarrhalis et le staphylocoque. Les résultats furent satisfaisants.

Bloom (*Archives Pédiatrica* 1919) employa pendant 3 ans les vaccins et il conclut à leur efficacité au point de vue prophylactique et curative.

T. Luzzati (*Presse Médicale* 1920) préconise l'emploi du vaccin fluoré de Nicolle. La dose vaccinale de $1/2 \text{ cm}^3$ représente 250 millions de corps bacillaires. On la dilue dans 1 cm^3 et demi de sérum physiologique. Son opinion est franchement favorable. Dans 3 familles il a pu en vaccinant les enfants les prémunir de la contagion malgré qu'ils restassent avec leurs frères et sœurs malades.

Rhomer et Mlle Braudenberger ont fait des essais avec le Dmetys (*Presse médicale*, 20 janvier 1923) et le carbonate neutre de quinine. Ils ont eu des bons résultats surtout au point de vue prophylactique. La quinine s'est montrée supérieure au Dmetys.

Elie Pecout (*thèse de Paris* 1922), étudia l'action du Neo-Dmetys. Il obtint des bons résultats au point de vue curatif.

G. Bailliet (de Reims) rapporta deux cas dans lesquels les enfants sont restés exposés à une contagion intensive. Cinq injections de vaccins ont été pratiquées. Les enfants

ne contractèrent pas la coqueluche (*Archives médico-chirurgicales de province*. 1923).

Depuis 1916, l'institut sérothérapique de l'Etat Danois fournit un vaccin préparé de la manière suivante. Les bacilles d'une culture de 48 heures sont émulsionnés et gardés dans une solution d'eau physiologique formolée à 1 %. Avant l'usage les microbes sont centrifugés et émulsionnés dans l'eau physiologique phéniquée à 0,5 %. L'émulsion contient environ 10.000 millions de bacilles de Bordet et Gengou par cm^3 .

Les doses à injecter :

Première fois : $0,5 \text{ cm}^3$.

Deuxième fois : $0,7 \text{ cm}^3$.

Troisième fois : 1 cm^3 .

à 3-4 jours d'intervalle.

Les expériences ont été faites sur des malades pris dans les hôpitaux ou dans la clientèle privée des médecins.

Mais les essais les plus remarquables ont été pratiqués dans les îles Féroë. La coqueluche sévit dans ces îles sous forme d'épidémies très graves. Après les grandes épidémies de 1914-1915 et 1916 on n'avait pas constaté de cas de coqueluche, lorsque en 1923 une nouvelle épidémie se déclara. C'est alors que les médecins danois se décidèrent à entreprendre une large campagne de vaccination. Les îles Féroë comportent dix-sept îlots isolés, ce qui constitue au point de vue hygiénique un isolement absolu.

RESULTATS :

Un médecin de Vaag signale que 364 enfants ont été vaccinés de 1-3 mois avant l'apparition de l'épidémie dans cet îlot. Tous les enfants contractèrent la coqueluche mais elle fut bénigne.

A Eide, on constata une action plus efficace du vaccin, la dernière injection ayant été faite une semaine avant l'apparition des quintes. Parmi 108 personnes non vaccinées, 4 sont mortes. Sur 251 personnes vaccinées, 50 échappèrent à la contagion et l'on n'eut à déplorer qu'un seul décès.

A Blaskvig, sur 457 vaccinés, il n'y eut pas de décès.

Au point de vue prophylactique, on a constaté que 20 % de personnes vaccinées ont échappé à la contagion.

Sur le nombre total des cas enregistrés au cours de cette épidémie, on a compté 2094 malades vaccinés parmi lesquels on a observé 5 décès et 627 cas non vaccinés parmi lesquels 18 décès.

Voici qu'elles sont les conclusions faites par Thorvald Madsen, directeur de l'Institut sérologique à Copenhague.

1. L'effet de la vaccination, au point de vue prophylactique, n'est pas absolument net, bien qu'on ne puisse nier que les cas de contagion soient plus rares chez les personnes vaccinées que chez les personnes non vaccinées.

2. Il n'est pas douteux que l'infection soit plus bénigne chez les sujets vaccinés que chez ceux qui ne le sont pas.

3. La vaccination est plus efficace lorsque elle est terminée une semaine avant l'invasion.

Barbary constata, qu'appliqué systématiquement, le vaccin préparé avec le bacille de Bordet et Gengou semblait constituer une arme des plus utiles à employer.

1. Pour immuniser l'organisme contre l'invasion de la coqueluche.

2. Pour traiter la maladie en cours. (Académie de Médecine, 27 Oct. 1925).

En 1926, Héleine Brouwer-Froman essaya le vaccin dans un asile d'Amsterdam. Les résultats furent satisfaisants.

En 1928, Alessandro Fiano (*Revista de Clin. Pédiatrica*, Sept. 1928), déclara que à la Clinique Pédiatrique de Florence, 15 enfants exposés à la contagion furent injectés avec un vaccin de l'institut sérothérapique de Milano, neuf enfants restèrent indemnes, six légèrement atteints. Vaccination bien tolérée ; pas de réaction locale ni générale. Donc la vaccinothérapie est à recommander.

Eugène Oustric (*thèse de Paris 1929*) obtint des résultats favorables en vaccinant des nourrissons dans les centres de placement de Salbris, d'Argent, de la Ferté.

Sur 27 vaccinés, 24 furent immunisés.

En 1929, Marthe Erlich (*Archives de Médecine des enfants*, Nov. 1929) insiste sur le rôle que jouerait la vaccination antivariolique dans l'évolution de la coqueluche. Cinq fois sur sept l'auteur a observé, au moment où la vaccination « prenait » l'arrêt complet des signes de coqueluche, surtout lorsqu'il s'agit d'une primo-vaccination.

Simon Chagnaud (*thèse de Paris 1930*) rapporte une étude sur la valeur prophylactique et curative du vaccin. D'après les expériences faites par cet auteur dans les hôpitaux, Claude Bernard et Herold, il résulte que dans 47 % des cas la coqueluche est évitée, dans 41 % des cas les enfants contractèrent une coqueluche très bénigne qui ne dura pas plus de 10 jours. L'action curative du vaccin est également très nette.

MM. Robert Debré, Julien Marie et Henri Pretet communiquèrent en 1930 les résultats de leurs recherches sur la vaccinothérapie anticoquelucheuse (*Gaz. Méd. de France 1930*). Ils utilisent 15 souches de bactéries isolées par la méthode d'ensemencement de la toux. Ces souches appartiennent toutes au type B des auteurs américains. Les émulsions bactériennes obtenues par le raclage des cultures ont été stérilisées par un séjour de 40 minutes au bain-marie à 58°.

Ces émulsions sont étendues d'une quantité d'eau physiologique nécessaire pour obtenir une concentration de 750 millions de bactéries par cm^3 .

RÉSULTATS :

Sur 36 vaccinés 28 ont été préservés et 8 contractèrent la maladie. Parmi ces huit malades, 5 eurent la forme légère de la coqueluche, 2 la forme moyenne et 1 la forme sévère. Tous guérissent sans présenter de complications pulmonaires.

Les doses suivantes ont été employées :

1/2 cm^3 le 1^{er} jour.

1 cm^3 le surlendemain.

1 cm³ et demi le 5^e jour.

Avant 6 mois

1/4 - 1/2 - 1 cm³

Les auteurs roumains Oreviceanu et Grünberg déclarèrent à la séance du 13 Juin 1931 de la Société de Pédiatrie de Paris que leurs essais faits sur le vaccin Neo-Dmetys ont donné des résultats peu concluants au point de vue prophylactique et curatif. A la même séance, Stroe et Constantinescu déclarèrent avoir obtenu de très bons résultats avec le vaccin préparé à l'Institut Cantacuzino et le Neo-Dmetys employés à titre curatif. A la séance du 5 Décembre 1931 de cette même société Popovici-Lupu et Florica Poenaru communiquèrent des résultats très favorables obtenus avec le vaccin anti-coquelucheux surtout au point de vue curatif.

A la même séance un auteur roumain Manicatide mit en doute l'action spécifique de vaccins et proposa la sérothérapie. Son sérum est préparé avec un microbe spécial, dit le bacille Z, que l'auteur a découvert en 1913 dans les crachats de coquelucheux et qu'il considère comme spécifique de la coqueluche.

D'après H. Pretet (*Progrès médical*, 31 Janv. 1931) pour préparer un vaccin efficace il faut employer les souches microbiennes isolées récemment, la valeur antigénique des souches diminuant considérablement avec le temps, et on est en droit de supposer que le pouvoir vaccinant est parallèle dans une certaine mesure au pouvoir antigène.

De même cet auteur conseille de préparer un vaccin ayant comme concentration microbienne en moyenne 7

millions de germes et de préciser le rythme des injections.

Rietchel prépara un vaccin qu'on appelle I. G. Farben-Vaccine, qu'il utilisa surtout à titre prophylactique. Ce vaccin a été employé avec succès par Kaupe.

V. Bernuth préconise l'emploi de son vaccin « Turcosan forte » (*München méd.* 18 Janv. 1929) pour la réalisation de la prophylaxie anticoquelucheuse.

W. Hoffman met en doute la valeur prophylactique des vaccins, par contre il vanta le pouvoir curatif des vaccins, — C. de Parke-Davis et du Turcosan forte. Bayer (*Médiz. Clin.* 14 oct. 1932) nie la valeur spécifique des vaccins anticoquelucheux. Il croit que leur action favorable dans certains cas de coqueluches graves ou compliquées est due purement et simplement à la suggestion. Pour démontrer l'exactitude de son opinion, il injecta à un certain nombre d'enfants atteints de coqueluche J. G. Farben Vaccine de Rietchel et à d'autres de l'eau distillée. Les résultats obtenus furent extraordinaires. L'état des enfants, qui avaient reçu l'injection d'eau distillée s'améliorait beaucoup plus rapidement que celui des enfants ayant été vaccinés. Et même il a pu remarquer quelques cas d'aggravation après l'injection des vaccins, tandis que l'injection d'eau distillée se montra toujours complètement inoffensive. En 1933, C. Torrès-Umana publia les résultats satisfaisants qu'il obtint avec les vaccins employés à titre curatif (*Revue française de pédiatrie* 1933).

Nous ne pouvons pas citer tous les travaux parus jusqu'à présent dans le monde entier et concernant le

problème de vaccination spécifique et non spécifique. Ils sont innombrables. Mais il nous semble que, à l'heure actuelle, il est encore impossible de se prononcer d'une façon absolue sur l'efficacité ou non-efficacité de la vaccination préventive et curative. En effet, l'étude des données bibliographiques par ordre chronologique, nous montre qu'il existe une discordance entre les différents expérimentateurs. Certains ont obtenu des bons résultats se servant des vaccins à titre préventif et n'ont rien eu au point de vue curatif, les autres ont établi des faits contraires. D'autres encore ont obtenu des bons résultats dans les deux cas. Enfin une dernière catégorie d'auteurs ont eu des résultats négatifs dans les deux cas.

Nous ne voulons pas nier que la vaccination puisse rendre parfois de grands services et d'accord avec le Prof. Madsen nous admettons, que les cas d'infection sont plus rares parmi les personnes vaccinées et peut-être même, si l'infection survient, elle est plus bénigne chez les sujets vaccinés.

Mais étant donné un grand nombre d'échecs à côté des résultats brillants, nous pensons qu'on n'a encore aucun droit de considérer la vaccination comme un moyen irréprochable, permettant au médecin praticien de réaliser la prophylaxie spécifique, idéale, de la coqueluche.

Sérum de Convalescents

Le sérum de convalescents a été préconisé par différents auteurs dans un but prophylactique ou thérapeutique. M. Robert Debré, vu les résultats favorables obtenus avec le sérum de convalescents dans la rougeole par la méthode de Charles Nicolle et Conseil, proposa le premier l'emploi de ce sérum dans la coqueluche.

Il a précisé la date de prélèvement du sérum. Elle doit suivre l'apparition de la sensibilisatrice et par conséquent ne doit pas être fixée avant la quatrième semaine. Il faut employer un mélange de plusieurs sérums recueillis stérilement et conservés plusieurs jours à la glacière. Cette conservation durant plusieurs jours paraît importante car elle permet d'éviter toute contamination syphilitique dans l'hypothèse d'une erreur clinique (syphilis méconnue) et d'une faute dans la réaction de Wassermann, qui doit toujours être pratiquée.

En général on emploie jusqu'au 3 ans : 5-10 cm³.

» » » » 3-10 ans : 10-15 cm³

» » » au-dessus de 10 ans : 15-20 cm³

Les résultats obtenus sont les suivants :

1) Si l'injection est faite avant la contamination ou tout à fait au début de l'incubation, la maladie ne se déclare pas. *C'est la séroprophylaxie absolue.*

2) L'injection est pratiquée à la fin de la période d'incubation, la coqueluche apparaît, mais l'évolution est

très bénigne, c'est-à-dire: quintes peu nombreuses, la durée de la maladie est plus courte, pas de complications. *C'est la séro-atténuation.*

3) Si l'injection est faite pendant l'invasion, la coqueluche peut présenter son évolution normale ou au contraire, peut s'accompagner de graves complications.

Cependant la séro-prophylaxie et la séro-atténuation pratiquées avec succès par M. Debré n'a donné à M. Lesné aucun résultat appréciable, sauf peut-être une préservation contre les complications broncho-pulmonaires et une action favorable sur l'évolution de ces complications, déjà déclarées.

Les auteurs roumains Stroe et Angelescu (*Soc. roumaine de biologie* 1927) déclarèrent que le sérum a une action très favorable sur l'évolution de la maladie, même étant injecté pendant la période d'invasion. On sait combien est grave la coqueluche des nourrissons ; chez eux, la mortalité est très élevée. Les auteurs roumains injectent à deux nourrissons de 4 et 6 semaines, en pleine période d'invasion, le sérum de convalescent à la dose de 6 cm³ au premier et 5 cm³ au second. Ils répètent l'injection du sérum à la dose de 10 cm³ et 5 cm³. La durée de la période quinteuse se trouve raccourcie, les enfants ont guéri. H.-P. Wright (*Canada Méd. Ass.* 1927) a obtenu des bons résultats en traitant trois coquelucheux par le sérum de convalescents.

Cette étude nous permet de conclure que le sérum de convalescent est très actif à condition de l'employer avant

la période d'incubation ou tout à fait au début de cette période. Il peut également donner quelquefois des résultats satisfaisants même pendant la période d'invasion et pendant les quintes.

LES INCONVÉNIENTS DE LA MÉTHODE :

Mais il y a de grandes difficultés, pour la mise en pratique de la séroprévention et de la sérothérapie. Le sérum de convalescent est un produit introuvable dans le commerce.

En effet, les parents s'opposent très souvent au prélèvement du sang de leurs enfants.

De même la difficulté de conservation du sérum, la nécessité du Wasserman, parfois la répugnance des parents, pour l'injection à leurs enfants du sérum d'un inconnu, sont les facteurs qui empêchent la vulgarisation de cette méthode de prophylaxie.

C'est pour tacher de supprimer ces difficultés que Gillot et Zarat ont songé à remplacer le sang d'un convalescent par le sang du père, de la mère, d'un frère ou d'une sœur du petit malade ayant eu la coqueluche. Yundell (*Acta pediat*, 1928) a employé le sérum sans s'inquiéter que le donneur ait eu ou n'ait pas eu la coqueluche. Il signale des résultats favorables malgré le petit nombre des cas traités.

Le Professeur R. Dupérié de Bordeaux a rapporté un cas personnel d'une coqueluche enrayée dans son évolution chez un nourrisson de quelques mois par des injections du sang maternel.

Mais le nombre d'observations rapportées à ce sujet est encore trop insignifiant pour qu'on puisse juger de la valeur de cette nouvelle méthode.

*CENTRES DE DISTRIBUTION DU SÉRUM DE
CONVALESCENTS :*

Il existe à Paris deux centres pour la préparation du sérum de convalescents : l'un à l'Hôpital Claude Bernard, l'autre aux Enfants Malades. Le sérum n'est délivré que pour les enfants au-dessous de 2 ans et aux enfants débiles, chez lesquels la coqueluche se montre particulièrement grave. En réalité il est très difficile de s'en procurer même dans les cas plus haut cités.

SERUM ANTI-ENDOTOXIQUE

Après la découverte en 1906 du microbe de la coqueluche par Bordet et Gengou, on a pu espérer que la sérothérapie spécifique constituera une arme efficace contre une maladie si rebelle à toute médication. Bordet et Gengou préparèrent un sérum thérapeutique en immunisant le cheval à l'aide de cultures vivantes.

Klimenko s'adressa à la chèvre et à la brebis.

Duthoit en 1911 annonça les résultats favorables obtenus avec la sérothérapie. Les succès ultérieurs n'ont point paru suffisamment probants pour justifier l'emploi systématique du sérum.

En France surtout la méthode a été très peu employée. Les auteurs comme Méry et Girard, Lesné et Mlle Petot, Debré, ont préféré l'emploi du sérum des convalescents tant pour la prévention de la maladie que pour le traitement des coqueluches graves et compliquées. Pour expliquer l'inconstance des résultats obtenus, on a incriminé l'existence des différentes races de bacilles.

Les Américains Krumwilde, Michulow et Oldenbrech ont isolé à New-York deux échantillons de microbes, l'un de type B (type Bordet et Gengou) l'autre A agglutiné seulement par le sérum homologue. Plus tard les recherches entreprises par Zinserr à Boston, à Copenhague par Kristinsen, en France par Debré, Marie et Prétet n'ont pas

perinis de retrouver ces deux variétés. Tous les échantillons isolés appartenait au type B.

En réalité la cause des échecs de la sérothérapie avait été mise en lumière par Bordet et Gengou dans un remarquable travail paru en 1909 (L'endotoxine coquelucheuse. Annales de l'Institut Pasteur). Voici quelles sont les constatations faites par ces auteurs :

1. Le sérum des animaux immunisés par les bacilles de Bordet et Gengou est incapable de neutraliser l'endotoxine coquelucheuse (poison intracellulaire).

2. Pour obtenir un sérum neutralisant l'endotoxine il faut vacciner les animaux avec l'endotoxine qu'on extrait des corps microbiens par la méthode de Besredka.

3. Cette vaccination est très difficile à obtenir car l'injection d'endotoxine non atténuée à un animal à des doses relativement petites produit chez celui-ci des accidents graves.

Injectée dans le péritoine de cobaye ou du lapin à la dose d'un $1/10$ cc³ elle tue l'animal en provoquant une exudation péritoniale et l'apparition des pétéchies.

Injectée dans la peau à la dose d'un $1/10$ cc³ elle détermine un œdème hémorragique suivi d'une plaque noirâtre qui tombe en quelques jours et laisse un vaste ulcère ; les cobayes qui ont guéri de l'ulcère consécutif réagissent aux injections ultérieures comme un animal neuf. D'autre part le poison altéré par la chaleur ne produit plus de lésions chez le cobaye, mais ne le vaccine pas contre l'entodoxine active. En 1929,

MM. Teissier, J. Reilly, E. Rivalier et H. Cambessédès ont repris les essais de vaccination sur le cobaye et secondairement sur le lapin. Ces auteurs conformément aux travaux de Bordet et Gengou n'ont pas pu immuniser ces animaux à l'aide d'une endotoxine modifiée par la chaleur, par les acides faibles ou par les ferments digestifs. Même injecté plusieurs fois un tel produit ne protège nullement l'animal contre l'endotoxine active. C'est alors qu'ils ont eu l'idée de modifier la nocivité de l'endotoxine sans diminuer ses propriétés antigéniques.

La méthode employée fut exactement celle de Ramon. L'endotoxine additionnée de formol dans la proportion de 3/1000 était mise à l'étuve et maintenue à 38°. Dès le quatrième jour sa nocivité est considérablement atténuée. Le 7^e jour on peut inoculer sous la peau du cobaye 1/2 cc³ sans provoquer de phénomène inflammatoires. Après un mois l'endotoxine a perdu toute nocivité. Elle peut être inoculée à la dose de 5 cc³ sans provoquer la moindre réaction et sans modifier l'état général de l'animal. Or les cobayes inoculés avec le produit formolé se montrent parfaitement immunisés. Et non seulement l'injection dans le derme ne provoque pas l'apparition d'escarre, mais le sérum de ces animaux est devenu neutralisant et le mélange sérum-endotoxine peut être impunément inoculé à un sujet neuf. La preuve de l'innocuité absolue de l'endotoxine formolée étant établie, la méthode de vaccination fut appliquée chez l'homme. Mais les résultats ne sont point encourageants. En effet, pour obtenir une immunité chez l'animal on

se sert des doses relativement faibles, mais importantes en rapport avec le poids du corps de l'animal. L'injection à l'homme à des doses proportionnellement égales déterminera des accidents sérieux non pas en raison de la toxicité du produit, mais en raison de sa teneur en protéines.

En inoculant des quantités faibles de 5/10 jusqu'à 8/10 cc³ même renouvelées, on ne pouvait pas faire apparaître dans le sérum le moindre pouvoir anti-endotoxique. On notait l'existence d'un pouvoir agglutinant variant entre 1/200 et 1/400.

Obtention du sérum anti-endotoxique

Les expériences ont été faites d'abord sur le mouton puis sur l'âne.

Immunisation du mouton. — L'animal reçoit 4 injections du produit formolé en raison de 5, 15, 25, 35 cc³. à des intervalles de 15, 12 et 9 jours. L'animal est saigné 45 jours après la première injection. Le sérum obtenu est riche en agglutinine, pauvre en précipitine et son pouvoir neutralisant est considérable.

Immunisation de l'âne. — On injecte pendant 5 mois tous les 10 jours des doses croissantes d'antigène formolé.

Après avoir constaté que l'animal était capable de recevoir de l'endotoxine non modifiée par le formol, on injecte ce produit tel quel. Après avoir saigné l'animal on constate que le pouvoir neutralisant est très élevé, de même le pouvoir agglutinant ; par contre le pouvoir précipitant est faible.

Le pouvoir neutralisant du sérum anti-endotoxique.

— Les expériences ont montré que le complexe endotoxine-anti-endotoxine se montre absolument inoffensif pour l'animal et par conséquent ce mélange suit la loi des multiples. C'est-à-dire qu'une quantité de sérum neutralisant exactement une quantité déterminée d'endotoxine, 500 doses de sérum neutralisent 500 fois plus de poison.

Sérum purifié. — Etant donné la résistance relative à la chaleur du sérum anti-endotoxique, qui lui permet de supporter la température de 70°, on peut préparer un sérum purifié par la méthode de Besredka. Cette méthode consiste dans la dessiccation puis coagulation des albumines sériques. En utilisant cette technique on constate que le sérum dont le titre à l'état brut était de 18.000 unités par cc³ après la purification possède encore le pouvoir de 10.000 unités par cc³. D'autre part on sait que comme toutes anti-toxines, l'anti-endotoxine coque-lucheuse elle est liée aux pseudo-globulines sériques.

En isolant ces albumines par la dialyse électrique on obtient un sérum pauvre en albumines mais conservant encore 55 % d'unités anti-endotoxiques. Par la concentration on peut préparer un sérum purifié dont le titre est égal à celui du sérum non purifié.

Action préventive du sérum

Les expériences de M. Teissier et de ses collaborateurs ont montré que le pouvoir préventif du sérum est indiscutable à la condition d'injecter les doses légèrement supérieures à celles qui neutralisent le poison *in vitro*.

Si on injecte à un cobaye en même temps en deux points différents une dose assez forte d'endotoxine et une dose neutralisante d'anti-endotoxine (supérieure à celle qu'on emploie *in vitro*) on constate ou l'absence totale de lésions ou parfois une légère teinte echymotique des teguments avec un peu d'œdème, qui disparaissent rapidement. L'escarre caractéristique ne se produit pas.

L'action curative du sérum

Elle est beaucoup moins nette. Si on injecte à un animal une dose élevée d'endotoxine et au bout de quelques heures une forte dose d'anti-endotoxine, on voit le lendemain l'apparition d'un placard echymotique suivi d'escarre. Mais il semble que l'état général de l'animal est beaucoup moins atteint que dans le cas où l'anti-endotoxine ne soit pas injectée. D'ailleurs on ne doit pas être trop pessimiste à l'égard de ces résultats, car on sait que l'injection d'endotoxine provoque chez un animal l'apparition d'un escarre grave, tandis que chez un coquelucheux les lésions se bornent à quelques ulcérations superficielles au niveau du larynx. Par conséquent nous pouvons espérer que l'emploi du sérum à titre curatif chez un enfant atteint de coqueluche, puisse nous donner des résultats meilleurs que ceux qu'on avait obtenus dans l'expérimentation.

Avec le Dr Cambessédès, nous pensons que les expériences précédentes autorisent l'emploi du sérum anti-endotoxique surtout à titre préventif. Nous n'avons jamais eu l'occasion de déterminer la valeur prophylactique du sérum chez les sujets suspects d'avoir été contaminés par la coqueluche, car les parents s'opposaient

catégoriquement à ce qu'on injecte un sérum à des enfants en apparence bien portants. C'est pour cela qu'il nous est impossible de préciser dans cette étude : quel est le moment le plus favorable pour l'injection du sérum, par quelle voie doit-elle être pratiquée, quelles sont les doses à employer.

Dans les chapitres précédents nous avons vu que les différents vaccins proposés n'ont donné que des résultats incertains. D'autre part l'emploi du sérum de convalescent est pratiquement irréalisable vu la difficulté de s'en procurer. Par contre l'expérimentation sur les animaux avec le sérum anti-endotoxique a fourni de très heureux résultats. Il nous semble donc que c'est dans ce sens que les futures recherches doivent se diriger.

Les essais pourraient être faits par les médecins inspecteurs d'hygiène, les médecins inspecteurs des écoles, les médecins inspecteurs des enfants du premier âge, les médecins des hôpitaux dans les services d'enfants et enfin tous ceux des services médicaux qui sont plus ou moins aux soins de l'enfance.

CONCLUSIONS

1. La coqueluche est une maladie assez grave. Son danger réside dans la fréquence et la malignité de ses complications et de ses sequelles. Tous les traitements ont montré tôt ou tard leur relative inefficacité.

A défaut de ce médicament héroïque, l'hygiéniste doit mettre en œuvre tout son arsenal de moyens purement hygiéniques et biologiques spécifiques pour assurer la prophylaxie rigoureuse de cette maladie.

2. Le bacille de Bordet et Gengou doit être considéré comme spécifique de la coqueluche, comme l'ont prouvé les recherches bactériologiques sérologiques et expérimentales.

Sa nocivité est due à la présence dans le corps microbien d'un poison qu'on appelle l'endotoxine coquelucheuse.

3. L'épidémiologie nous apprend que la coqueluche est particulièrement contagieuse à son début ; mais à cette époque le diagnostic est cliniquement impossible. Pour poser le diagnostic précoce il faut recourir à une recherche bactériologique spéciale qui porte le nom de « *la méthode de l'ensemencement par la toux* ». Cette méthode de valeur préventive, toute relative, est encore peu employée en France. En créant les stations de diagnostic bactériologique et de prophylaxie de la coqueluche

à l'exemple du Danemark, on pourrait la rendre à la portée de tout le monde.

4. Aussitôt le diagnostic posé, il faut isoler le malade en supprimant ainsi la source de la contagion qui est toujours directe. Cet isolement doit durer jusqu'à la fin de la 4^e semaine de quintes, après quoi l'enfant pourra être de nouveau admis à l'école.

5. Il faut immuniser toutes les personnes ayant été au contact avec les coquelucheux et susceptibles d'avoir été contaminés. Cette immunisation pourrait être réalisée par la vaccination et la séroprophylaxie.

6. La vaccination préventive a donné des résultats incertains et non concordants. Mais il faut remarquer que nous ne déconseillons pas son emploi et nous voulons bien croire avec M. H. Pretet qu'en se servant toujours de souches récemment isolées et d'émulsions microbiennes assez concentrées, et d'injections bien faites, on puisse arriver parfois à des résultats fort satisfaisants. Nous mettons seulement en garde le médecin praticien qui ne doit jamais — après avoir fait le vaccin à un enfant ayant été au contact avec un frère ou une sœur atteint de coqueluche — rassurer complètement la famille, en déclarant que l'enfant est hors de danger, étant donné que les faits contraires ne sont pas une rareté.

7. *Sérum de convalescent.* M. Debré le premier a introduit en France l'emploi du sérum de convalescent de la coqueluche. Malheureusement, vu les grandes difficultés de s'en procurer, cette méthode ne peut pas entrer dans la pratique journalière.

8. *Sérum anti-endotoxique.* Les expériences faites sur les animaux montrent que la valeur prophylactique du sérum anti-endotoxique est indiscutable. MM. Teissier, Rivalier, Reilly et Cambessédès ont immunisé les animaux (le mouton et l'âne) avec l'endotoxine coquelucheuse et après avoir saigné l'animal, ils ont obtenu un sérum qui neutralise l'endotoxine active. En injectant au cobaye une quantité d'endotoxine virulente et une dose de sérum anti-endotoxique légèrement supérieure à celle qui neutralise la même quantité *in vitro*, on voit qu'il ne se produit aucune modification dans l'état général du cobaye et que les lésions caractéristiques, c'est-à-dire l'ulcère suivi d'escarre, produit par l'endotoxine non neutralisée, n'apparaît pas.

Le pouvoir prophylactique du sérum étant ainsi démontré, il ne resterait qu'à appliquer cette méthode dans la pratique. Il est indiscutable qu'en injectant le sérum nous ne réaliserons qu'une immunité passive (de courte durée), mais malgré cela nous rendrons un grand service à l'enfant en l'empêchant de contracter une affection dont le pronostic est si souvent assombri.

Vu : le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu : le Président de Thèse,

L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAYER. — Inj. de vaccin et d'eau distillée dans la coqueluche.
- BARENBERG. — Valeur curative et prophylactique des vaccins de coqueluche. (*Arch. méd. enfants* 1919).
- F. VON BERNUTH. — Uber Keuchhusten prophylaxie mit vakzine (*München méd. Wehnschr.* 18 janvier 1929).
- BEECHMAN. — Vaccinothérapie de la coqueluche (*Année méd. Pratique* 1924).
- BROUWER-FROMAN. — Sur la valeur prév. et curative du vaccin anti-coquelucheux (*Nederl. Tijdsch voor geneesk* 1926).
- CHAGNAUD. — Du traitement de la coqueluche par la vaccinothérapie (*thèse de Paris*, 1930).
- DEBRÉ, MARIE, PRETET. — Le diagnostic bactériologique de la coqueluche et la vaccinothérapie anticoquelucheuse (*Gaz. méd. de France*, Janv. 1930).
- DEBRÉ R. — Prévention de la coqueluche par l'injection de sérum de convalescent de coqueluche (*Bulletin de l'Académie de Médecine* 1923).
- DEBRÉ, JONNANET BENOIST. — (*Journ. Méd. français*, 1923)
- V. HOFFMAN. — Einige versuche mit Keuchhusten, prophylaxie med. thérapie (*Monatschr. f. Kinderk.* 1929).

- KRISTENSEN. — Recherches sérologiques sur le bacille de
de la coqueluche.
- KAUPE. — La vaccinothérapie de la coqueluche a-t-elle
une influence spirituelle sur la maladie ou non
(*Med. Klinik*, 23 Nov. 1932).
- LUZZATI. — (*Presse médicale*, 1920).
- LESNÉ. — (*Presse médicale*, 1923).
- MARIE. — Recherches bactériologiques et immunologi-
ques sur la coqueluche. Application pratique au
diagnostic et à la prophylaxie (*Thèse de Paris*
1928).
- MADSEN. — La coqueluche (*Revue française de Pédiatrie*,
Avril 1929).
- NICOLLE ET BLAISOT. — Traitement de la coqueluche par
un vaccin anticoquelucheux fluoré (*Arch. Institut
Pasteur de Tunis*, 1917).
- OUSTRIC. — Recherches sur la bactériothérapie de la
coqueluche (*Thèse de Paris*, 1929).
- POPOVICI-LUPA ET POENARU. — Nouvelles contributions à
l'étude de la vaccinothérapie spécifique dans la
coqueluche (*Bull. Soc. de Pédiatrie de Paris*, Fé-
vrier 1932).
- PECOUT ELIE. — (*Bactériothérapie de la coqueluche* 1922).
- H. PRETET. — Prophylaxie et traitement spécifique de
la coqueluche (*Progrès Médical*, 31 Janv. 1931).
- ROHMER. — Vaccinothérapie de la coqueluche (*Presse
médicale*, 20 Janv. 1923).
- SPOLVERINI. — Vaccino-prophylaxie et vaccino-thérapie
de la coqueluche (*Arch. Poliniclo*, 20 Sept. 1920).

- SPOLVERINI. — Vaccino-prophylaxie et vaccinothérapie de la coqueluche (*Il Policlinico*, 20 sept. 1930).
- A. STROE ET JOU ANGELESCU. — Action du sérum de convalescents sur l'évolution de la coqueluche chez les nourrissons (*Soc. roumaine de Biologie*).
- TORRES-UNIANA. — La vaccinothérapie dans la coqueluche (*Rev. Franç. de Pédiatrie*, 1933).
- P. TEISSIER, J. REILLY, E. RIVALIER ET H. CAMBESSÉDÈS. — Nouvelles recherches sur l'immunité et la sérothérapie antiendotoxique, le sérum anticoquelucheux (*Journal de physiologie et de path. gén.*, Sept. 1929).

